

Uso de Drogas não Insulínicas no Tratamento do Diabetes Tipo 1



12º CONGRESSO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA DA REGIÃO SUL
CONGRESSO CATARINENSE DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA 2018

05 a 07 de julho de 2018 | Florianópolis - SC

Paulo César Alves da Silva



Divisão de Endocrinologia Pediátrica - HIJG

Departamento de Endocrinologia Pediátrica - SBEM

endohcare@gmail.com

- Sem conflito de interesse à declarar
- Qualquer menção à drogas não implica em recomendação e são *off-label* para DM1



American Association of Clinical Endocrinologists

AAACE Diabetes Resource Center

Treatment of Type 1 Diabetes

Goals

The treatment goals for patients with type 1 diabetes (T1D) are the same as those for patients with type 2 diabetes (T2D), as outlined in Table 1 (1).

Table 1. Glucose goals for patients with diabetes (1).

A1C	Individualize on the basis of age, comorbidities, duration of disease* <ul style="list-style-type: none">• In general, $\leq 6.5\%$ for most• Closer to normal for healthy• Less stringent for "less healthy"
FPG	<100 mg/dL
2-h PPG	<140 mg/dL

Abbreviations: FPG = fasting plasma glucose; PPG = postprandial glucose.

*Considerations include residual life expectancy; duration of diabetes; presence or absence of microvascular and macrovascular complications; CVD risk factors; comorbid conditions; risk for severe hypoglycemia; and psychological, social, and economic status.

Pharmacotherapy of type 1 diabetes in children and adolescents: more than insulin?

Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 2018

DM1 é a doença metabólica mais comum na infância e adolescência, mas...

www.ispad.org – 2014 / 2018

Múltiplas picadas, sensores...

Suporte psicossocial:

- DM no desenvolvimento psicológico
- Ajuste nas famílias, escola
- **OBJETIVO: EXCELENTE CONTROLE E NÍVEL DE GLICADA**



Uso de Drogas não Insulínicas no Tratamento do Diabetes Tipo 1

DM1 vs. DM2 vs. MODY:

DM2: obesidade

**Aumento da prevalência de obesidade e sobrepeso em DM1
(incluindo recém diagnosticados)**

SEARCH for Diabetes in Youth Study:

~ 12% DM1 jovens são obesos e 22% com sobrepeso

What Are the Clinical, Quality-of-Life, and Cost Consequences of 30 Years of Excellent vs Poor Glycemic Control in Type 1 Diabetes?

- **These results support the use of intensive therapy to achieve HbA1c ~7% for patients with T1DM. Although maintaining excellent glycemic control **can be costly**, such cost is offset by cost savings from averting downstream diabetes-related complications, comorbidities, and **death****

Herman WH, Braffett BH, Kuo S, et al.
[Published online June 12, 2018].
J. Diabetes Complicat.

Uso de Drogas não Insulínicas no Tratamento do Diabetes Tipo 1

“Chance ou Ameaça”

Metformina (?)

- **E / OU**

Inibidores da SGLT2(?)

Uso de drogas não insulínicas no tratamento do diabetes tipo

Metformina

(sensibilidade hepática e periférica de glicose no fígado; músculo esquelético e adipócitos)

DM1 e SM (*double diabetes*): obesidade, falta de exercício físico, puberdade



Maior necessidade de insulina, ganho de peso e hipoglicemia

The Effect of Metformin on Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

International Journal of Endocrinology Wei Lu & Xiao-Jie Yang. 2017

“5 estudos controlados, randomizados duplo cegos: 301 adolescentes DM1”

METFORMINA + INSULINA:

- Redução

- da A1C: MAS não nos pacientes com sobrepeso/obeso**
- dose total de insulina diária**
- IMC**
- peso corporal**

-Vários efeitos colaterais

-Conclusões: os resultados mostram forte evidência de melhora no controle metabólico, mas necessário estudos futuros de alta qualidade e de maior amostra.

The effects of metformin in type 1 diabetes mellitus



BMC Endocrine Disorders 2018

Comparou DM1 com **metformina e insulina** vs. insulina: 12 meses

Reduziu:

- a concentração de glicose
- a dose de insulina

Resultados:

- foram independentes da melhora da concentração de lipídeos ou perda de peso

Metformin Therapy for Overweight Adolescents With Type 1 Diabetes

Recruitment Status ⓘ: Unknown

Verified October 2014 by Jaeb Center for Health Research.

Recruitment status was: Active, not recruiting

First Posted ⓘ: June 20, 2013

Last Update Posted ⓘ: October 24, 2014

 U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

The Effect of Metformin on Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

DM1:

- **significante decréscimo do pico de VO₂ e sensibilidade insulínica quando comparado à adolescentes não diabéticos**
- **reatividade vascular diminuída, evidência de disfunção diastólica e hipertrofia do VE**
- **paradoxalmente : o teor de lípidos intramiocelar normal, relação CQ e altos níveis de adiponectina**

News · June 25, 2018

ADA 2018: Youth With Type 1 Diabetes Can Have Insulin Resistance

Researchers want to intervene before damage to cardiovascular system is irreversible

Nadeau, K. 2018

DM1: magro ou obeso: RI e sinais de disfunção vascular

Metformina pode mitigar a situação: segura, mesmo sem indicação formal para DM1

EMERALD STUDY

The **E**ffects of **ME**tformin on Cardiovascula**R** function in **A**do**L**escents with type 1 **D**iabetes



American
Diabetes
Association.

Diabetes Care

News · June 25, 2018

ADA 2018: Youth With Type 1 Diabetes Can Have Insulin Resistance

Researchers want to intervene before damage to cardiovascular system is irreversible

Nadeau, K. 2018

EMERALD STUDY

The *E*ffects of *ME*tformin on Cardiovascula*R* function in *A*do*L*escents with type 1 *D*iabetes

espessura vascular e *compliance* ; fluxo sanguíneo (RNM) - n: 49 DM1 (12 -21 anos)
40% IMC > 90ºil
24 controles

IMC e sexo: RNM da aorta ascendente e descendente para determinar a velocidade da onda pulso aórtico e o *shear-stress* da parede

News · June 25, 2018

ADA 2018: Youth With Type 1 Diabetes Can Have Insulin Resistance

Researchers want to intervene before damage to cardiovascular system is irreversible

Nadeau, K. 2018

EMERALD STUDY:

*The **E**ffects of **ME**tformin on Cardiovascula**R** function in **A**do**L**escents with type 1 **D**iabetes*

Baseline: DM1 tem a velocidade da elevação da onda do pulso aórtico , comparado aos não diabéticos controle, significativamente maior .

DM1 foram randomizados para 1 a 2g de metformina ou placebo, diariamente

Achados de melhora da sensibilidade à insulina e de marcadores da saúde cardiovascular, implicando em que a metformina estaria ajudando a saúde CV à longo prazo.



American
Diabetes
Association.

Diabetes Care

News · June 25, 2018

ADA 2018: Youth With Type 1 Diabetes Can Have Insulin Resistance

Researchers want to intervene before damage to cardiovascular system is irreversible

Nadeau, K. 2018

EMERALD STUDY

*The **E**ffects of **ME**tformin on Cardiovascula**R** function in **A**do**L**escents with type 1 **D**iabetes*

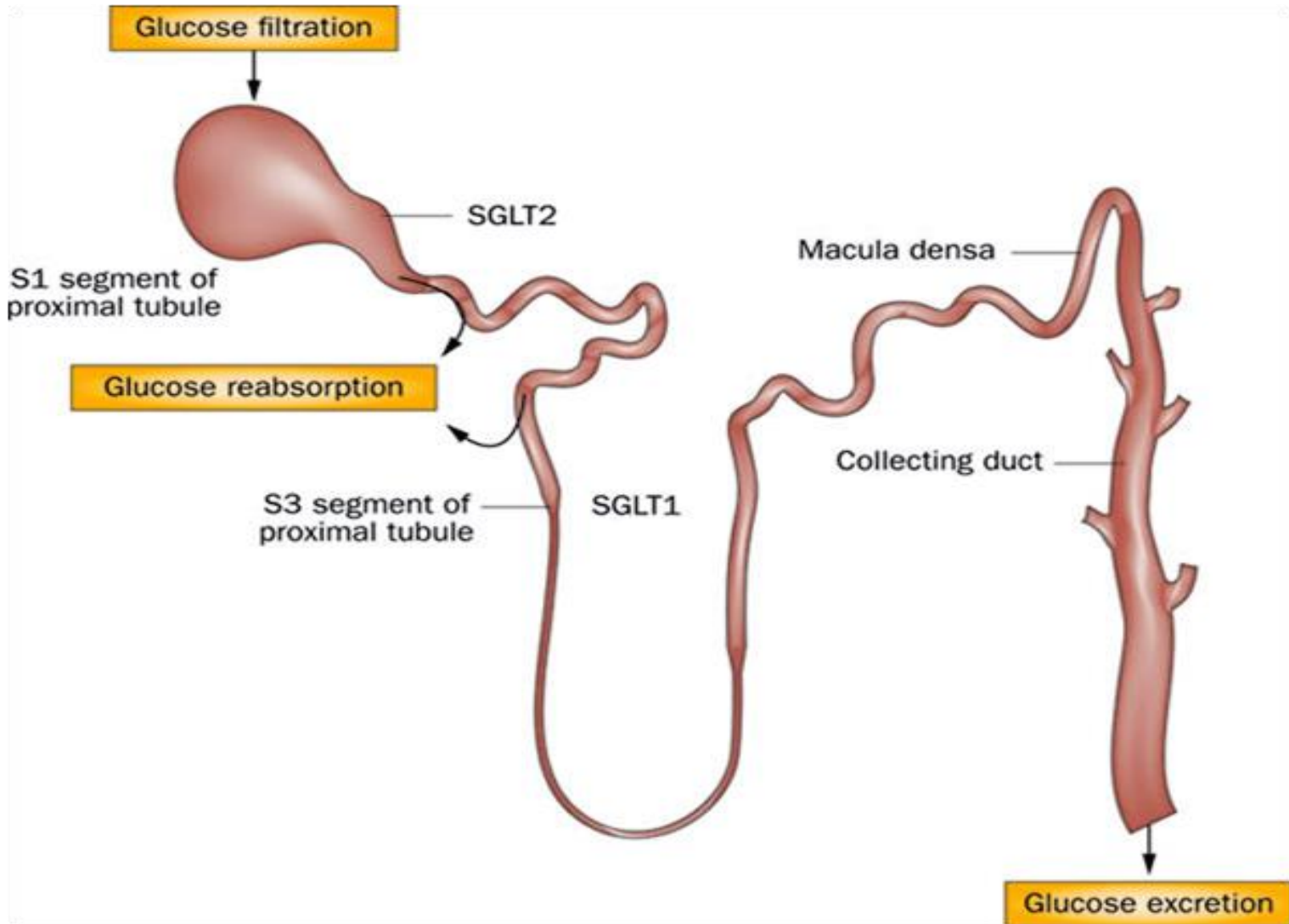
Limitação do estudo: tempo curto de duração

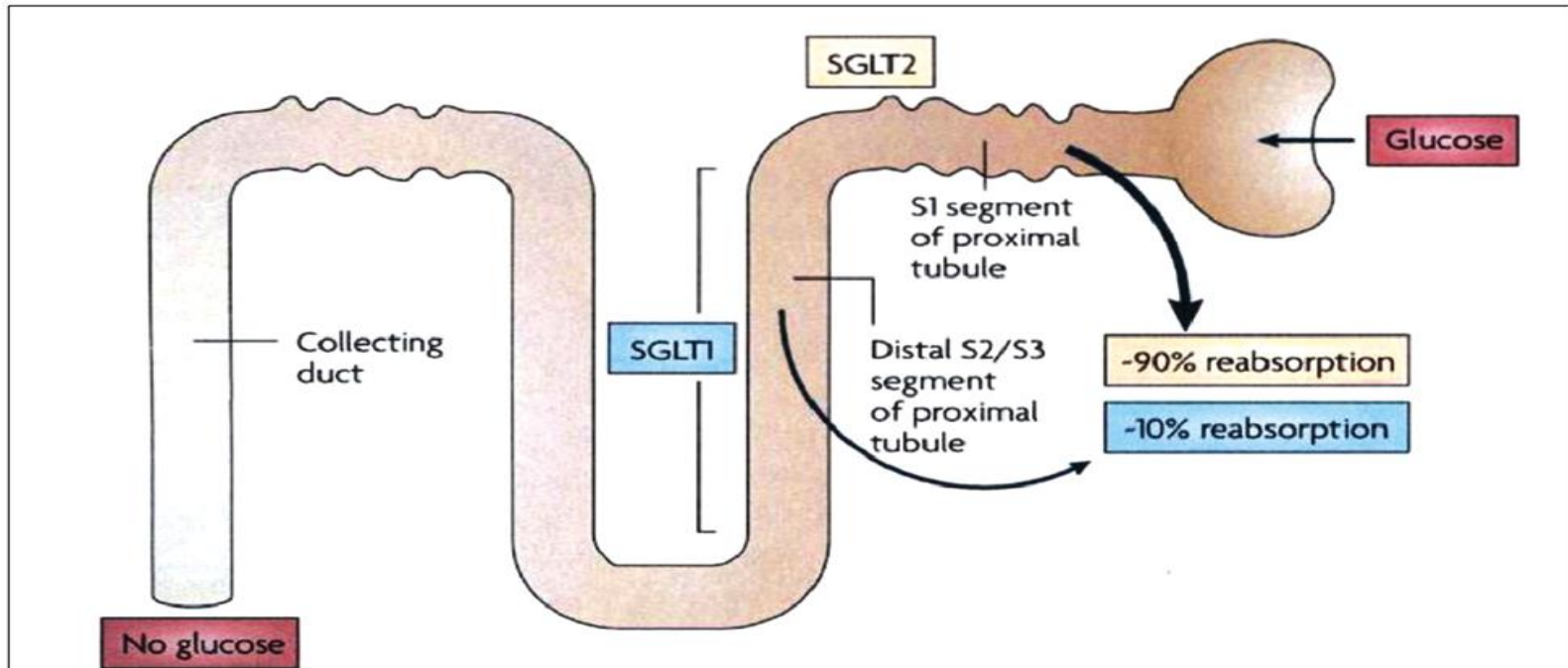
Mecanismo de RI em DM1: ainda desconhecido

“Foco na população adolescente para tentar prevenir alterações em um estágio onde (estas alterações) possam ser revertidas.

(AGEs)

INIBIDORES DA SGLT2 EM DMT1





Glomerulär filtrierte Glukose wird nahezu vollständig in den proximalen Tubuli durch Natrium-Glukose-Ko-transporter (SGLT) reabsorbiert. SGLT-1/-2-Inhibition im S1-Segment ist für ca. 90 %, SGLT-1-Inhibition im S3-Segment für ca. 10 % der Wirkung verantwortlich.

Nach: Gerich JE, Diabet Med 2010; 27:136

Abb. 1: Hemmung der renalen Glukoserückabsorption durch SGLT-2-Inhibitoren (demonstriert an gesunden Probanden)

Esta reabsorção tubular de glicose se deve a presença de moléculas que transportam tanto glicose quanto sódio, denominadas SGLT-1 e SGLT-2.

MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DO SGLT-2



F2 1 Gerich JE. Review Article. Diabetic Medicine. 2010;27:136-142.

Indicações e uso clínico dos inibidores do SGLT-2

A inibição da reabsorção tubular de glicose que estas medicações promovem, leva a uma diminuição da glicemia de jejum **discreta** (em torno de 20 a 30 mg/%) e a uma diminuição **mais expressiva** da hiperglicemia pós prandial (em torno de 50 a 70 mg/%). A diminuição da A1C é de cerca de **~0,9%**, para as doses aprovadas de dapagliflozina de 10 mg

Comparação da Farmacocinética e Farmacodinâmica da Dapaglifozina em DM1 vs. DM2

MÉTODO:

Construção de um modelo de relação entre os valores de dapaglifozina e a excreção urinária de glicose (*UGE*) em pacientes com DM1 e DM2

Comparação da Farmacocinética e Farmacodinâmica de Dapaglifozina em DM1 vs DM2

CONCLUSÕES

Farmacocinética da dapaglifozina e resposta prevista de *UGE* para exposição de dose foi similar em pacientes com DM1 e DM2

Sugere que a dose de dapaglifozina usada em DM2 pode promover benefícios como terapia adicional à insulina em DM1



Captura Retangular

LETTER TO THE EDITOR

Open Access



Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus

Hector E. Tamez^{*}, Alejandra L. Tamez, Lucas A. Garza, Mayra I. Hernandez and Ana C. Polanco

**Estudo aberto de 24 semanas em pacientes com DM1 com controles elevados
(Monterey, México) 2013-2014**



Captura Retangular

LETTER TO THE EDITOR

Open Access



Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus

Hector E. Tamez*, Alejandra L. Tamez, Lucas A. Garza, Mayra I. Hernandez and Ana C. Polanco

n= 12 pacientes (7 masc, 5 fem)

- HbA1c elevada, sem complicações
- Idade média 27 ± 11 anos, duração do diabetes = $9,17 \pm 7,41$ anos
- IMC = $27,98 \pm 1,97$ Kg/m²

CONCLUSÃO

Dapaglifozina como terapia adicional reduziu HbA1C e GJ, com melhora do perfil lipídico em pacientes com DM1

Pode representar uma nova abordagem terapêutica

***RCTs* devem ser realizados para confirmação desses dados**

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

- **Phase 1 Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of DAPAgliflozin in Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes (DAPA-IIT1)**
- **This study has been completed.**
- **ClinicalTrials.gov Identifier:**
- NCT02325206
- First received: December 19, 2014
- Last updated: February 18, 2016
- Last verified: February 2016
- **Purpose:** Dapagliflozin has been effective at lowering glucose and hemoglobin A1c (HbA1C) in subjects with type 2 **diabetes** (T2DM), when studied as monotherapy as well as in combination with insulin or oral anti-diabetic medications. **This lead to investigations if this therapy would also be of benefit in type 1 diabetes as intensive insulin therapy is associated with glucose fluctuations, hypoglycemia, weight gain, and subsequent insulin resistance, all of which may reduce efficacy.**
- The purpose of the pilot study is to collect clinical data on the HbA1c-dependent effect of a single-dose of 10mg dapagliflozin on the insulin dose administered intravenously during a glucose-infusion and an oral mixed-meal for the ensuing 24 hours with blood glucose kept between 160 - 220 mg/dl.
- The first objective is to investigate the degree of insulin dose reduction 24 hours after a single dose of 10mg dapagliflozin in patients with **type 1 diabetes** Further objectives are to investigate
- the effect on urinary glucose excretion
- if this effect is influenced by baseline glycemic control
- if dapagliflozin influences postprandial insulin need
- if dapagliflozin is associated with elevated β -hydroxybutyrate levels
- PK after oral administration of 10mg dapagliflozin

Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study

Robert R. Henry^{1,2†}, Julio Rosenstock³, Steven Edelman^{1,2}, Sunder Mudaliar^{1,2}, Alexandros-Georgios Chalamandaris⁴, Sreeneeranj Kasichayanula⁵, Allyson Bogle⁵, Nayyar Iqbal⁵, James List⁵ and Steven C. Griffen⁵

—

Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study

 American Diabetes Association. Diabetes Care.

Robert R. Henry^{1,2}†, Julio Rosenstock³, Steven Edelman^{1,2}, Sunder Mudaliar^{1,2}, Alexandros-Georgios Chalamandaris⁴, Sreeneeranj Kasichayanula⁵, Allyson Bogle⁵, Nayyar Iqbal⁵, James List⁵ and Steven C. Griffen⁵

PACIENTES E MÉTODOS

- 2 semanas
- HbA1c 7 a 10%
- dapaglifozina 1,2,5, ou 10 mg vs placebo
- n= 62 pacientes

Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study

 American Diabetes Association. Diabetes Care.

Robert R. Henry^{1,2†}, Julio Rosenstock³, Steven Edelman^{1,2}, Sunder Mudaliar^{1,2}, Alexandros-Georgios Chalamandaris⁴, Sreeneeranj Kasichayanula⁵, Allyson Bogle⁵, Nayyar Iqbal⁵, James List⁵ and Steven C. Griffen⁵

CONCLUSÃO

Estudo piloto:



Nenhuma ocorrência de eventos adversos graves

Farmacocinética semelhante ao DMT2

Efeito de glicosúria é dose-dependente

Sugestivo de efeitos benéficos

Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial

Dr Paresh Dandona MD ^a  , Chantal Mathieu MD ^b, Moshe Phillip MD ^{c, d}, Lars Hansen MD ^e, Steven C Griffen MD ^f, Diethelm Tschöpe MD ^{g, h}, Fredrik Thorén MD ⁱ, John Xu PhD ^j, Anna Maria Langkilde MD ⁱ

The Lancet/Diabetes-Endocrinology. 2017

DEPICIT-1: estudo duplo-cego, randomizado, paralelo-controlado, 3 braços, multicêntrico, desenvolvido em 143 países. Pacientes pediátricos: 18 anos – A1C: 7,7 %a 11%

Resultados sugerem que dapaglifozina é um tratamento promissor, adjunto à insulina, para melhorar o controle glicêmico em pacientes com controle inadequado por DM1.



Expert Opinion on Investigational Drugs 2017

ISSN: 1354-3784 (Print) 1744-7658 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieid20>

Dapagliflozin for the treatment of type 1 diabetes mellitus

Kalliopi Pafili, Efstratios Maltezos & Nikolaos Papanas

SGLT2in tem sido associado com aumento da concentração de fosfato de PTH, e decréscimo de 1,25 dihidróxivitamina D

Risco de fraturas e isquemia de MMII?

[American Diabetes Association \(ADA\) 78th Scientific Sessions](#). 2018

[New Study Finds No Link Between Canagliflozin and Amputations](#)



Meta-analysis looks at benefits of SGLT2 inhibitors in type 1 diabetes

Meta-análise de 4 estudos controlados randomizados:

SGLT2in:

- Redução estatisticamente significativa da HbA1C , peso corporal e dose total diária de insulina
- Não se verificou diferença significativa em efeitos adversos
- Maior benefício em DM1 mal controlado

Número reduzido de estudos e número total de participantes.

Dois estudos incluídos foram curtos: menos de 12 semanas.



Meta-analysis looks at benefits of SGLT2 inhibitors in type 1 diabetes

Meta-análise de 4 estudos controlados randomizados:

SGLT2in:

Esta meta-análise no entanto indica que há benefício na prescrição de SGLT2in em “certos” pacientes DM1, no entanto, estudos mais amplos serão necessários para confirmar isto e melhor monitorar os efeitos colaterais da droga.



AAACE JOURNALS



ENDOCRINE PRACTICE

AAACE CLINICAL CASE REPORTS

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE ASSOCIATION OF SGLT-2 INHIBITORS AND DIABETIC KETOACIDOSIS

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE ASSOCIATION OF SGLT-2 INHIBITORS AND DIABETIC KETOACIDOSIS

Yehuda Handelsman, MD, FACP, FNLA, FACE, Co-Chair¹; Robert R. Henry, MD, FACE, Co-Chair²; Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE³; Sam Dagogo-Jack, MD, DM, FRCP, FACE⁴; Ralph A. DeFronzo, MD, BMS, MS, BS⁵; Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE⁶; Ele Ferrannini, MD⁷; Vivian A. Fonseca, MD, FACE⁸; Alan J. Garber, MD, PhD, FACE⁹; George Grunberger, MD, FACP, FACE¹⁰; Derek LeRoith, MD, PhD, FACE¹¹; Guillermo E. Umpierrez, MD, FACP, FACE¹²; Matthew R. Weir, MD¹³

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE ASSOCIATION OF SGLT-2 INHIBITORS AND DIABETIC KETOACIDOSIS



AAACE JOURNALS

ENDOCRINE PRACTICE

AAACE CLINICAL CASE REPORTS



Discussão:

- Em DM2: há dúvidas se o SGLT2in aumenta CAD
- Em DM1 há uma elevação de CAD nos pacientes participantes em *trials* com SGLT2in:
 - Cetose em 9,4%
 - CAD em até 6%

Inibidores de SGLT2

Discussão

- Necessidade de maior conhecimento - muitos relatos incompletos, nem todos os casos de CAD, e sim de cetose
- Maioria dos casos em DM1 e LADA
- Sintomas clássicos de CAD, porém em alguns pacientes com glicemias mais baixas do que o esperado.

Inibidores de SGLT2

Discussão

- Investigação sugerida

- Cetonemia / **Cetonúria**
- pH arterial
- Glicemia = normal ou pouco elevada não afasta diagnóstico

Inibidores de SGLT2

Discussão

- Prevenção sugerida:

- Suspende o SGLT2in 24 hs antes das cirurgias ou procedimentos
- **Medir cetona no plasma e não na urina**
- Evitar dietas muito restritas de CHO

Inibidores de SGLT2


Discussão

- **SGLT2in ainda não foram aprovados para DM1**
- **Ajustar a dose de insulina menos intensamente**
- **Manter dieta com pouca ou sem restrição calórica**

Conclusões:

- **Revisão mostrou que CAD existe mas não é tão frequente em DM1**
- **Risco benefício favorece uso da medicação**

Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: *Apost hoc* analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting β -hydroxybutyrate levels in a phase IIa pilot study

Robert R. Henry MD, Paresh Dandona MD, PhD, Jeremy Pettus MD, Sunder Mudaliar MD, John Xu PhD, Lars Hansen MD 

Diabetes Obesity Metabolism. 2017

Em 14 dias de seguimento:

- Efeito farmacodinâmico da dapaglifozina (5 ou 10 mg) foi estimado como sendo de ~20% da dose diária total de insulina
- Níveis de β -hidroxibutirato foram observados nos dias 7 e 14 em pacientes com dose total de insulina diária na redução de 20% do basal anterior
- Redução da dose diária total de insulina não deveria exceder 20% para manter o controle glicêmico e mitigar o potencial de aumento do risco de cetoacidose

-

USO DE INIBIDORES DA SGLT2 COMO COADJUVANTES NO TRATAMENTO DO DM1



- n ~ 28 pacientes SUS / 18 clínica
- Redução da glicada
- Maior estabilização da glicada
- Episódio de cetoacidose: 1 (?)
- **Candidíase e balanite**
- Menores picos glicêmicos: pais mais tranquilos
- **Sempre a questão: cesta básica**
- **Característica DEP/HIIG: acesso 24 hs**

26/06/18----- 14 anos 2m - HI: 280582 VNP – DCV FAMILIAR

DM 1 - diag aos 8 anos **ESQUEMA ATUAL DE INSULINA: NPH: 24/36/16 E REGULAR**

Microalbuminúria - 2017 normal

Esteatose hepática em acompanhamento com gastro - **TGP: 51**

Alimentação - mãe diz que é controlado, ansiedade piora controle glicêmica.

Hipoglicemias pouco frequentes.



“Espectro” Mauriac (?)

Exs. de 07/2017

HbA1C: 14%

Microalbuminúria; 8

PU: somente glicosúria

CT: 224

Exs. de 10/2017 (**introduzo dapaglifozina 10 mg**)

IGF-I: 32 (?)

A1C: 11,6%

PU: glicosúria: +++

Exs. 01/2018 (**introduzo 250 mg de metformina**)

A1C-11,4%

Exs. de 12/2017

A1C: 10,4%

(PTH, fósforo e vitamina D, B12: monitorados)

Exs. de 06/2018 (**metformina**) + **10,0 mg de dapaglifozina**

A1C: 9,6%

T4L: 1,26

TSH: 2,22

Antitransglutaminase IGA: 6,3 **TGP: 112**

IGF-I: 78

Peso = 31,9=31,6 Kg = 31,6 = 30,7Kg = 32,1 Kg = 31,3 Kg = 31,7 Kg=30,5 Kg = 31,2 kg = 31,2 Kg = 31,9 Kg = **31,9=30,9 kg**

Estatura: 138,7=138,7 cm = 139,4 = 140,5 cm = 141 cm = 141 cm = 141,3 cm=141,3 cm = 141,5 cm = 141,5 cm = 141,5 cm = **141,5 = 143 cm**

T10P3

Sem lipodistrofia.

CD) Ajusto esquema:

PASSO A: - NPH: 16-28-14 E REGULAR

- Regular conforme HGT, com FS de 50

Encaminhado para retorno com Gastro>> avaliar necessidade de investigar hepatite auto-imune??

Metformina: 1,5 g / dia e dapaglifozina (10mg) – APORTE CALÓRICO ADEQUADO

AMBULATÓRIO Endoped - JST - HI 346782

13 anos e 7 meses

DM-1 desde 1 ano e 3 meses de vida

- Exames fev/17
- HbA1C **12,4%**

- Exames 03/17
- HbA1C: 11%

- Exames 06/17
- HbA1C: **11,6%** por HPLC - **Dapaglifozina 10mg 1cp ao dia**

- Exames de nov/2016
- HbA1C: **9,00 %**

- Ex. de janeiro /2018
- HbA1C: **10,4%**

- Exames de 04/18
- - HbA1C: **9,1 %**

- Exs. de 06/2017
- HbA1C: **8,9 %**



AMBULATÓRIO Endoped - JST - HI 346782

13 anos e 7 meses # DM-1 desde 1 ano e 3 meses de vida

- **Exames**
- **fev/17**
- **HbA1C 12,4%** (PTH, fósforo, vitamina D, B12: monitorados)

- **Exames 03/17**
- **HbA1C: 11%**

- **Exames 06/17**
- **HbA1C: 11,6% por HPLC - Dapaglifozina 10mg 1cp ao dia**

- **Exames de nov/2016**
- **HbA1C: 9,00 %**

- **Ex. de janeiro /2018**
- **HbA1C: 10,4%**

- **Exames de 04/18**
- **HbA1C: 9,1 %**

- **Exs. de 06/2018**
- **HbA1C: 8,9 %**





16 ANOS E 4 MESES

GLICEMIA: 284 / 306 / 201

AC. ANTI GAD: NEGATIVO

Anticorpos anti-ilhota: positivo

HBA1C: 11,4%

NPH: 22 U / 28 U / 20 U

PESO: 127,3Kg → PESO: 121,6 Kg

**NPH: 24 U / 18 U / 22 U + metformina
2,0 g**

REGULAR E DAPAGLIFOZINA 10 MG

NPH: 18 U / 18 U / 20 U

REGULAR

A1C: 10,1%

(PTH, fósforo, vitamina D B12: monitorados)

Uso de Drogas não Insulínicas no Tratamento do Diabetes Tipo 1



DM1 desde 2004

A1c: 11,4%

Metformina 1,5 g

Dapaglifozina: 10 mg

Melhora dos picos hiperglicemicos

Peso Δ – 4 Kg / flat

A1c: 9,8%

(PTH, fósforo ,vitamina D, B12: monitorados)



Uso de Drogas não Insulínicas no Tratamento do Diabetes Tipo 1

DM1 desde 2008
Hiperandrogenismo

A1c: 13,2 %

Metformina 2,0 g
Dapaglifozina: 10 mg

Melhora dos picos hiperglicêmicos
Peso Δ – 1 Kg / flat

A1c: 10,2 %

(PTH, fósforo ,vitamina D, B12: monitorados)



Association Between HbA1c Variability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents With Type 1 Diabetes **FREE**

Sohaib A. Virk, Kim C. Donaghue, Yoon Hi Cho, Paul Benitez-Aguirre, Stephen Hing, Alison Pryke, Albert Chan, Maria E. Craig 

JCEM, Sep101, 2016: 3257-3263

Conclusions:

Greater HbA1c variability predicts retinopathy, early nephropathy, and CAN (cardiac autonomic neuropathy), in addition to established risk factors, in adolescents with T1D.

Minimizing long term fluctuations in glycemia may provide additional protection against the development of microvascular complications.

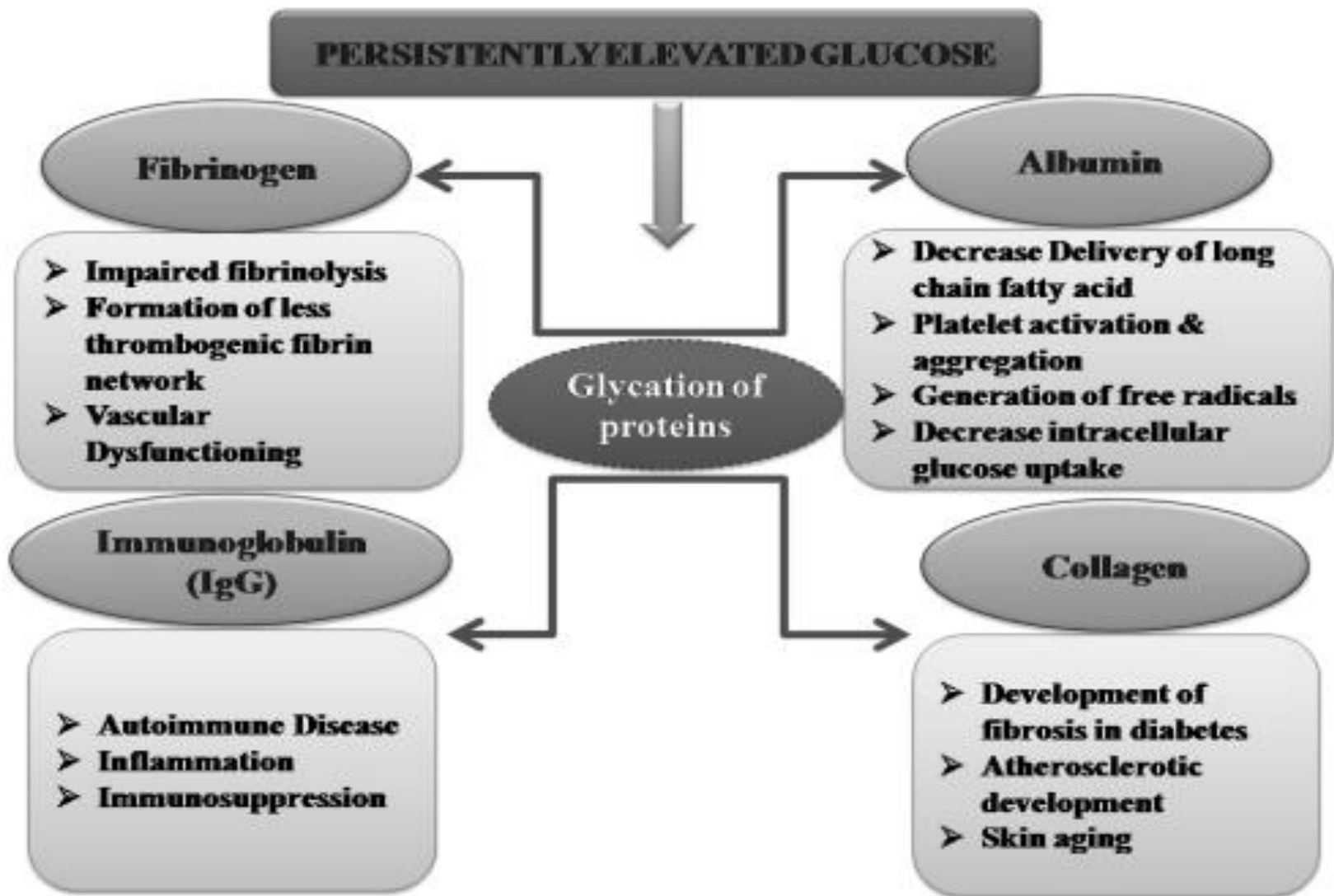
Association Between HbA_{1c} Variability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents With Type 1 Diabetes

[Sohaib A. Virk](#), [Kim C. Donaghue](#), [Yoon Hi Cho](#), [Paul Benitez-Aguirre](#), [Stephen Hing](#), [Alison Pryke](#), [Albert Chan](#), and [Maria E. Craig](#)

JCEM, Sep101, 2016: 3257-3263,
First Published Online: May 17, 2016

Críticas e limitações:

- Número de medições por paciente variou.
- A presença de *mean* HbA_{1c} e SD-HbA_{1c} em modelos de regressão pode ter inflado artificialmente o significado de uma ou ambas dessas variáveis.
- Poucos pacientes incluídos na análise do *CAN* (*cardiac autonomic neuropathy*).



Estados hiperglicêmicos em DM1: glicose forma produtos covalentes com as proteínas do plasma através de um processo não enzimático: glicação → **AGEs**

Uso de Drogas não Insulínicas no Tratamento do Diabetes Tipo 1

“Off label use: a mistake or a need?”

Reusch, JEB,. 2017



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:

28431754DIA3018 - Estudo Randomizado, Multicêntrico, Duplo-Cego, de Grupos Paralelos, Controlado por Placebo para Avaliar a Eficácia e a Segurança de Canagliflozina em Crianças e Adolescentes (10 a <18 anos) com Diabetes Mellitus Tipo 2

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 284.924.476-72

Nome: Paulo Cesar Alves Silva

Telefone: 4832519091

E-mail: endohcare@gmail.com

Instituição Proponente

CNPJ: 82.951.245/0009-16

Nome da Instituição: Hospital Infantil Joana de Gusmão/ SES - SC

Projeto de Pesquisa:

28431754DIA3018 - Estudo Randomizado, Multicêntrico, Duplo-Cego, de Grupos Paralelos, Controlado por Placebo para Avaliar a Eficácia e a Segurança de Canaglifozina em Crianças e Adolescentes (10 a <18 anos) com Diabetes Mellitus Tipo 2

Desenho:

Este é um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos de 2 braços, controlado por placebo. Aproximadamente 172 participantes da pesquisa com T2DM (Diabetes Mellitus tipo2), com idade entre 10 a <18 anos e controle glicêmico inadequado (ou seja, HbA1c de 6,5% a 10,5%) e que atendem a 1 dos critérios abaixo serão elegíveis para participarem da visita de triagem:- Estiverem fazendo dieta e exercícios por, pelo menos, 8 semanas antes da triagem. Participantes da pesquisa incluídos nos países da União Europeia (UE) que estiverem somente fazendo dieta e exercícios durante as 8 semanas antes da triagem, deverão apresentar um histórico de intolerância à metformina (ou seja, apresentar efeitos colaterais gastrointestinais persistentes como náusea e/ou vômito) ou histórico de contraindicação à metformina (ou seja, hipersensibilidade);- Estiverem fazendo dieta e exercícios e em monoterapia com dose estável de metformina 1.000 mg por dia ou a dose máxima tolerada (MTD) por dia (definida pelo pesquisador) por, no mínimo, 8 semanas antes da triagem;- Estiverem fazendo dieta e exercícios e em monoterapia com regime estável de insulina por, no mínimo, 8 semanas antes da triagem (dose estável é definida como nenhuma alteração no regime de insulina [ou seja, tipo(s) de insulina] e alteração 15% na dose diária total de insulina [avaliada durante 1 semana para explicar a variabilidade dia a dia]);- Estiverem fazendo dieta e exercícios e com terapia de combinação estável de metformina e insulina por, no mínimo, 8 semanas antes da triagem.Os participantes da pesquisa que estiverem fazendo dieta e exercícios e com dose estável de metformina de liberação prolongada (XR) por, no mínimo, 8 semanas antes da triagem podem ser incluídos no estudo. No entanto, eles irão mudar de metformina XR para metformina de liberação imediata (IR) (na mesma dose diária ou na dose apropriada mais próxima) na visita de introdução de placebo simples-cego e serão incluídos no estudo se a metformina IR for bem tolerada durante a fase de introdução de 2 semanas do placebo simples-cego antes da Visita 3/Dia 1.Os participantes da pesquisa considerados elegíveis, entrarão diretamente na fase de introdução de 2 semanas do placebo simples-cego e, depois, poderão ser randomizados se atenderem todos os outros critérios de elegibilidade. O objetivo é ter no mínimo 30% dos participantes com idade entre 10 e <15 anos, de 30% a <65% dos participantes do sexo feminino em cada faixa etária (10 a <15 anos e 15 a <18 anos), e 30% dos participantes com etnia e estilo de vida comparáveis à Europa.

“10 a 18 anos / A1C: 6,5% a 10,5%”



Paulo César Alves da Silva
Marilza Leal Nascimento
Genoir Simoni
Edson Cechinel
Rose Marie Muller Linhares
Juliana van de Sande Lee

Anie Savi serafim
Jessica Malmann Erbs Martins

Divisão de Endocrinologia Pediátrica
Ambulatório de Diabetes Tipos: 1 - 1,5 - 2 ou.....
HIJG
Florianópolis - SC

endohcare@gmail.com